

TÌNH TRẠNG NHIỄM HUMAN PAPILLOMAVIRUS TRÊN MẪU MÔ CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI

Vũ Bình Thu^{1,2}, Nguyễn Bảo Long², Nguyễn Hoàng Việt², Nguyễn Trí Trung Anh³, Phạm Thị Nga⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tình trạng nhiễm HPV trên mẫu mô UTP bằng phương pháp giải trình tự Sanger và bước đầu đánh giá mối liên quan giữa nhiễm HPV và tỷ lệ sống còn của bệnh nhân ung thư phổi. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu trên 100 mẫu bệnh phẩm sinh thiết phổi của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ nguyên phát giai đoạn 2018 – 2019, lưu trữ tại Bệnh viện Bạch Mai, tiến hành tại Trung tâm Nghiên cứu Gen – Protein (Trường Đại học Y Hà Nội). **Kết quả:** Nam giới chiếm 81%, nữ giới 19%. Đa số ≥ 60 tuổi, tuổi trung bình $60,57 \pm 8,36$. Tỷ lệ đột biến gen EGFR là 33%. Phần lớn ở giai đoạn III-IV (93%), hút thuốc 77%, và 98% ung thư biểu mô tuyến. DNA sau tách chiết có độ tinh sạch đảm bảo cho PCR và giải trình tự gen. Phát hiện 9 mẫu bệnh phẩm dương tính bằng băng khuếch đại với cặp mồi đặc hiệu trong phản ứng PCR và điện di trên gel agarose 2%. Sau giải trình tự gen có 6 mẫu cho kết quả phù hợp với gen L1, cho ra HPV type 44. Nhiễm HPV liên quan đến thời gian sống trung bình và tỷ lệ sống sót thấp hơn, nhưng không có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Nghiên cứu xác định tỷ lệ nhiễm HPV trên 100 mẫu ung thư phổi không tế bào nhỏ là 6%. Nhiễm HPV liên quan đến thời gian sống trung bình và tỷ lệ sống sót thấp hơn, nhưng không có ý nghĩa thống kê.

SUMMARY

THE ASSOCIATION OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN TISSUE SAMPLES WITH LUNG CANCER

Objective: Determine HPV infection on UTP tissues using the Sanger sequencing method and initially evaluate the relationship between HPV infection and the survival rate of lung cancer patients. **Subjects and Methods:** Cross-sectional, retrospective descriptive study on 100 lung biopsy specimens of patients with primary non-small cell lung cancer from 2018 - 2019, stored at Bach Mai Hospital, conducted at the Gene-Protein Research Center (Hanoi Medical University). **Results:** Men accounted for 81%, and women accounted for 19%. The majority were ≥ 60 years old, average age $60.57 \pm$

8.36. The rate of EGFR gene mutations is 33%. The majority were stage III-IV (93%), 77% were smokers, and 98% had adenocarcinoma. The extracted DNA has a purity ensuring PCR and gene sequencing. 9 positive samples were detected by amplification with a specific pair of primers in PCR reaction and 2% agarose gel electrophoresis. After gene sequencing, 6 samples have consistent results with the L1 gene, with HPV type 44. HPV infection was associated with lower median survival time and survival rate, but not statistically significant. **Conclusion:** The study determined that the prevalence of HPV infection in 100 non-small cell lung cancer samples was 6%. HPV infection was associated with lower median survival time and survival rate, but not statistically significant.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh lý ác tính phổ biến đứng thứ hai trên thế giới và tại Việt Nam, với hơn 20.000 ca mắc mới mỗi năm và gần 20% các trường hợp tử vong do ung thư. Ngoài hút thuốc lá, các yếu tố nguy cơ khác của UTP bao gồm ô nhiễm không khí, khói bụi, và nhiễm virus như Human papillomavirus (HPV).

HPV là virus DNA vòng kép, kích thước khoảng 8 kb, có khả năng lây nhiễm vào tế bào biểu mô. HPV được chia thành hai nhóm: nhóm nguy cơ thấp (gây mụn cóc sinh dục, u nhú đường hô hấp) và nhóm nguy cơ cao (gây nhiễm dai dẳng, có khả năng dẫn đến ung thư như ung thư cổ tử cung và ung thư phổi). Các chủng HPV nguy cơ cao (16, 18, 31, 33) và nguy cơ thấp (6, 11, 44) đã được phát hiện trong tế bào UTP. Nghiên cứu in vitro cho thấy HPV có thể làm rối loạn bộ gen vật chủ và ức chế sự chết theo chương trình của tế bào, đặc biệt ở người hút thuốc, làm tăng nguy cơ mắc UTP [5].

Mặc dù sự hiện diện của HPV trong một số loại ung thư (như ung thư đầu cổ) liên quan đến tiên lượng sống tốt hơn, nhưng tại Việt Nam, mối liên quan giữa HPV và tỷ lệ sống còn ở bệnh nhân UTP vẫn chưa được nghiên cứu nhiều. Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm xác định tình trạng nhiễm HPV trên mẫu mô UTP bằng phương pháp giải trình tự Sanger và bước đầu đánh giá mối liên quan giữa nhiễm HPV và tỷ lệ sống còn của bệnh nhân ung thư phổi.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu

¹Bệnh viện Bạch Mai

²Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện 19-8

⁴Đại học Dược Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Bảo Long

Email: nguyennaolong.0711@gmail.com

Ngày nhận bài: 7.01.2025

Ngày phản biện khoa học: 17.2.2025

Ngày duyệt bài: 27.3.2025

- Đối tượng nghiên cứu: Mẫu bệnh phẩm sinh thiết phổi của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ nguyên phát giai đoạn 2018 - 2019, được cố định formalin vùi paraffin, đầy đủ thông tin bệnh án nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Mẫu mô không có hoặc không đủ lượng DNA cần thiết cho phản ứng khuếch đại.

- Địa điểm nghiên cứu: Mẫu bệnh phẩm được tách chiết và lưu trữ tại Bệnh viện Bạch Mai, Hà Nội. Các xét nghiệm phát hiện và khuếch đại được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu Gen – Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 9/2023 đến tháng 10/2024.

2.2. Thiết kế và cỡ mẫu nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu.

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu theo phương pháp thuận tiện.

- Cỡ mẫu nghiên cứu: Số lượng mẫu là 100 mẫu.

2.3. Hóa chất dùng trong nghiên cứu

- Hóa chất tách chiết DNA:

+ Kit tách DNA là QIAamp DNA FFPE Tissue (Qiagen, 56404), bao gồm: Buffer ATL, Buffer AL, Buffer AW1, Buffer AW2, Buffer ATE, Proteinase K.

+ Ethanol 100%.

- Hóa chất khuếch đại PCR:

+ Nước PCR (nước cất được khử ion không chứa bất cứ thành phần nào khác như: DNAase, RNAase, enzyme cắt giới hạn ...).

+ Go Taq Master Mix (2X): chứa 4 loại dNTPs, Taq Polymerase, MgCl₂, buffer, loading dye.

+ Oligonucleotide (đoạn mồi): gồm 1 cặp mồi theo bảng

Bảng 1. Trình tự mồi sử dụng trong nghiên cứu

STT	Tên mồi	Trình tự	Độ dài khuếch đại
1	GP5 ⁺ M1 - 2	5' - TTTRTTACTGTTGTWGATACTAC - 3'	140 bp
2	GP5 ⁺ M2 - 2	5' - TGTWACTGTTGTWGATACCAC - 3'	
3	GP5 ⁺ M3 - 2	5' - GT WACTGTTGTRGACACCAC - 3'	
4	GP6 ⁺ M1 - 2	5' - AATTGAAAWATAAACTGTAAWTCATATTC - 3'	
5	GP6 ⁺ M2 - 2	5' - GAAACATAAAATGTAAATCAWATTC - 3'	
6	GP6 ⁺ M3	5' - GAAAATYTGCAATCAWACTC - 3'	
7	GP5 ⁺	5' - TTT GTT ACT GTG GTA GAT ACT AC - 3'	
8	GP6 ⁺	5' - GAA AAA TAA ACT GTA AAT CAT ATT C - 3'	

2.4. Quy trình kỹ thuật

- Bước 1: Thu thập, tách chiết và đo độ tinh sạch DNA

Nguyên lý: Nguyên lý tách chiết DNA từ tế bào gồm các bước: phá vỡ màng tế bào, loại bỏ protein và peptid, kết tủa DNA và tinh sạch.

Tách DNA từ mảnh cắt mô bệnh học bằng QIAamp DNA FFPE Tissue kit (Qiagen, 56404) theo quy trình ở phụ lục 1.

- Bước 2: Khuếch đại gen bằng PCR

Sử dụng kỹ thuật PCR để khuếch đại gen L1 HPV.

Gồm PCR vòng 1 và PCR vòng 2.

- Bước 3: Điện di sản phẩm

- Bước 4: Tinh sạch sản phẩm PCR từ gel Agarose

Tinh sạch DNA từ bản gel Agarose bằng kit tinh sạch gel SpinPrep™ Gel DNA Kit.

- Bước 5: Giải trình tự gen

Bước 5.1: Tiến hành phản ứng PCR giải trình tự gen.

Bước 5.2: Tinh sạch sản phẩm PCR giải trình tự.

Bước 5.3: Giải trình tự gen trên máy tự động ABI 3100 và so sánh kết quả với trình tự gen virus HPV trên ngân hàng GenBank (NC_001526). Tại Trung tâm Nghiên cứu Gen – Protein sử dụng phần mềm CLC Main Wordbench.

2.5. Xử lý số liệu, không chế sai số. Dữ liệu được quản lý bằng Excel 2010 và phân tích bằng SPSS v.20. Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Thời gian sống còn của bệnh nhân UTP liên quan đến tình trạng nhiễm HPV được xác định bằng phương pháp Kaplan-Meier, với thời gian sống tính từ khi có chẩn đoán giải phẫu bệnh đến khi tử vong.

2.6. Đạo đức nghiên cứu. Nghiên cứu tuân thủ các quy định đạo đức trong y sinh học, thực hiện vì mục đích khoa học. Thông tin cá nhân của bệnh nhân được bảo mật tuyệt đối và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 2. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (N=100)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	81	81%
	Nữ	19	19%
Tuổi	< 60 tuổi	47	47%
	≥ 60 tuổi	53	53%
	Trung bình	60,57 ± 8,36 tuổi	
	Trung vị	61 tuổi	
Đột biến EGFR	Dương tính	33	33
	Âm tính	67	67

Giai đoạn bệnh	I/II	7	7
	III/IV	93	93
Mô bệnh học	UTBM tuyến	98	98
	UTBM vảy	2	2
Hút thuốc	Có	77	77
	Không	23	23

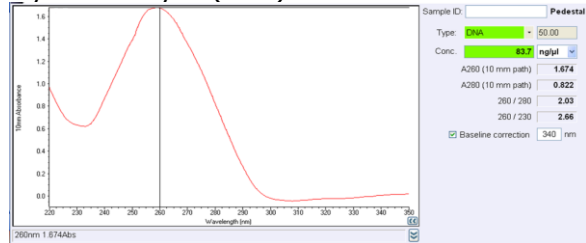
Nhận xét: - Số lượng nam giới là 81 trường hợp, cao hơn nữ giới là 19 trường hợp.

- Đa số các trường hợp trong nghiên cứu có độ tuổi ≥ 60 tuổi. Tuổi trung bình trong nghiên cứu là $60,57 \pm 8,36$ tuổi với trung vị là 61 tuổi.

- Tỷ lệ đột biến gen EGFR trong nhóm nghiên cứu là 33%.

- Về giai đoạn bệnh, đa số là giai đoạn III và giai đoạn IV (93%).

- Phần lớn các trường hợp có hút thuốc (77% bao gồm cả hút thuốc chủ động và thụ động) với kiểu mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến là chủ yếu (98%).

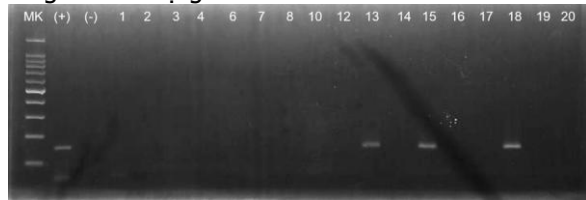


Hình 1. Minh họa kết quả đo quang trên máy Nano Drop 2000c của mẫu DNA LC1 sau tách chiết

Nhận xét: - DNA sau tách chiết được xác định nồng độ và đo độ tinh sạch bằng phương pháp đo mật độ quang trên máy Nanodrop 2000c. Kết quả đo nồng độ và độ tinh sạch của các mẫu DNA bệnh nhân mẫu LC1 được minh họa ở Hình 1.

- Mẫu LC1 có nồng độ 83,7 ng/ μ l, tỷ số A260/280 là 2,03 (nằm trong khoảng 1,8-2,0), tỷ số A260/230 là 2,66 (>2). Đường biểu diễn độ hấp thụ quang hình parabol, không gãy khúc, đỉnh cực đại tương ứng với bước sóng 260nm.

- Từ kết quả đo mật độ quang của 100 mẫu DNA ta thấy: tỷ số A260/280 của các mẫu đều dao động trong khoảng 1,8-2,0, tỷ số A260/230 của các mẫu đều lớn hơn 2. Từ đó cho thấy DNA sau tách chiết có độ tinh sạch đảm bảo cho PCR và giải trình tự gen.



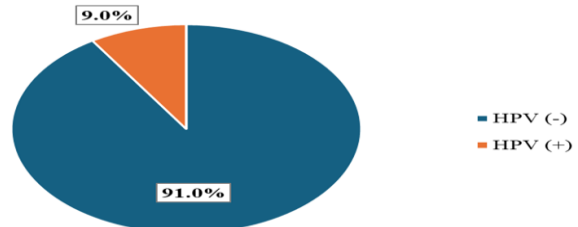
Hình 2. Minh họa kết quả điện di sản phẩm PCR
Chú thích:

- (+): Chứng dương là HPV DNA
- (-): Chứng âm là nước cất khử ion
- MK: (Marker) thang chuẩn DNA 100bp
- LC 1 - 20: mẫu bệnh nhân

Nhận xét: - Sau khi tách chiết DNA, sử dụng cặp mồi đặc hiệu để khuếch đại đoạn gen L1 mong muốn. Kết quả được thể hiện minh họa đại diện ở Hình 2.

- Chứng dương vạch sáng, rõ nét và chứng âm không thấy vạch nào xuất hiện cho thấy quá trình PCR không xảy ra ngoại nhiễm.

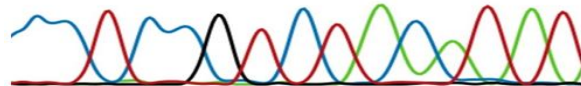
- Từ kết quả điện di ta thấy mẫu LC 13, 15 và 18 dương tính với HPV, mẫu LC 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 17, 19 và 20 là mẫu âm tính với HPV.



Hình 3. Biểu đồ số lượng mẫu PCR dương tính khi điện di trên gel agarose 2%

Nhận xét: Phát hiện 9/100 (9%) mẫu bệnh phẩm dương tính và 91 mẫu bệnh phẩm còn lại âm tính bằng khuếch đại với cặp mồi đặc hiệu trong phản ứng PCR và điện di trên gel agarose 2%.

CCTCCGTCTACATAT



Kết quả giải trình tự HPV 44

Hình 4. Kết quả giải trình tự gen HPV

Nhận xét: - Sản phẩm PCR sau khi được điện di kiểm tra kết quả sẽ tiếp tục được sử dụng cho kỹ thuật giải trình tự gen bằng máy giải trình tự gen tự động ABI 3100. Sau đó so sánh kết quả giải trình tự gen với trình tự gen L1 của HPV tại ngân hàng GenBank. Kết quả giải trình tự gen được trình bày ở Hình 4.

- Khi đem 9 mẫu dương tính đi giải trình tự, kết quả thu được các mẫu kết quả đỉnh tín hiệu rõ ràng, tín hiệu nền thấp.

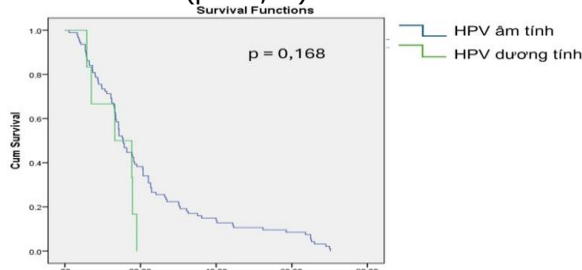
- Tuy nhiên, chỉ có 6 mẫu cho kết quả phù hợp với gen L1, cho ra HPV type 44. Còn lại 3 mẫu cho kết quả không phù hợp với gen L1. Từ kết quả giải trình tự này đã xác định tỷ lệ nhiễm HPV trong mẫu mô bệnh nhân ung thư phổi là 6/100 mẫu chiếm 6%.

Bảng 3. Tỷ lệ nhiễm HPV và mối liên quan với các đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		HPV dương tính		HPV âm tính		p
		Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ	
Giới tính	Nam	5	6,2%	76	93,8%	>0,05
	Nữ	1	5,3%	18	94,7%	
Tuổi	< 60 tuổi	3	6,4%	44	93,6%	>0,05
	≥ 60 tuổi	3	5,7%	50	94,3%	
Đột biến gen EGFR	Dương tính	2	6,1%	31	93,9%	>0,05
	Âm tính	4	6,0%	63	94,0%	
Giai đoạn bệnh	I/II	0	0%	7	100%	>0,05
	III/IV	6	6,5%	87	93,5%	
Mô bệnh học	UTBM tuyến	6	6,1%	92	93,9%	>0,05
	UTBM vảy	0	0%	2	100%	
Tình trạng hút thuốc	Có	5	6,5%	72	93,5%	>0,05
	Không	1	4,3%	22	95,7%	
Tình trạng di căn	Có	6	8,3%	66	91,7%	>0,05
	Không	0	0%	28	100%	

Nhận xét: - Có 6 trường hợp dương tính với HPV (chiếm tỷ lệ 6%). Trong đó có 5 bệnh nhân nam, 1 bệnh nhân nữ.

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh tỷ lệ nhiễm HPV giữa nhóm nam và nữ, giữa nhóm tuổi dưới 60 và từ 60 tuổi trở lên, giữa nhóm có và không có đột biến gen EGFR, giữa giai đoạn bệnh I/II và giai đoạn bệnh III/IV, giữa nhóm UTBM tuyến và UTBM vảy, giữa nhóm có và không hút thuốc, nhóm có và chưa có di căn ($p > 0,05$).



Hình 5. Mối liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV và thời gian sống còn của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: - Nhóm HPV âm tính có 94 bệnh nhân. Trung bình thời gian sống còn của nhóm HPV âm tính là 21,5 tháng (95%CI: 17,9 – 25,1). Thời gian sống còn dài nhất trong nhóm này là 70,2 tháng, ngắn nhất là 1,1 tháng. Trung vị thời gian sống còn là 15,4 tháng.

- Nhóm HPV dương tính có 6 bệnh nhân. Trung bình thời gian sống còn của nhóm HPV dương tính là 13,4 tháng (95%CI: 7,3 – 19,5). Thời gian sống còn dài nhất là 19,1 tháng, ngắn nhất là 5,8 tháng. Trung vị thời gian sống còn là 15,45 tháng.

- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi $p > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Về đặc điểm đối tượng nghiên cứu. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu đi trước trên nhóm bệnh nhân UTP. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $60,57 \pm 8,36$ (từ 38 đến 78 tuổi), chủ yếu tập trung ở độ tuổi trên 50. Nam giới chiếm đa số (81%). Về đột biến gen EGFR, có 33% bệnh nhân trong nghiên cứu mang đột biến này, tương tự nghiên cứu của Anh-Thu Huynh Dang (2020) với tỷ lệ 37,7%, trong đó nhóm giai đoạn sớm (I/II) có tỷ lệ đột biến cao hơn [2]. Tuy nhiên, hầu hết bệnh nhân (93%) được phát hiện ở giai đoạn muộn (III/IV). Ung thư biểu mô tuyến chiếm ưu thế (98%). Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 77% bệnh nhân có tiền sử hút thuốc, nhưng nhóm không hút thuốc lại có tỷ lệ đột biến gen EGFR cao hơn, tương đồng với nhận định của Ming Li (2016) rằng đột biến này có thể xảy ra ở bệnh nhân không hút thuốc [4].

Chất lượng DNA của mẫu nghiên cứu. DNA tách chiết cần đảm bảo cả số lượng và chất lượng, bao gồm độ tinh sạch cao, tránh tạp chất như protein, lipid, carbohydrate, ethanol, và giữ trạng thái nguyên vẹn. Mẫu từ mô paraffin yêu cầu xử lý kỹ để loại bỏ paraffin, xylene, cồn dư, và giảm ảnh hưởng của formalin. Trong nghiên cứu của chúng tôi, DNA từ mẫu lưu trữ lâu (5-6 năm) thường giảm chất lượng, gây khó khăn cho các bước kỹ thuật sau.

DNA sau tách chiết được đánh giá bằng máy Nanodrop 2000c qua chỉ số OD ở bước sóng 260 nm (DNA) và 280 nm (protein). Tỷ lệ A260/280 từ 1,8-2,0 và A260/230 lớn hơn 2 là tiêu chuẩn chấp nhận được, đảm bảo mẫu không lẫn tạp chất protein, carbohydrate, lipid hay hóa chất dư

thừa. Quy trình kiểm tra này tuân thủ các tiêu chuẩn xét nghiệm sinh học phân tử, góp phần đảm bảo tính chính xác của kết quả nghiên cứu.

Kết quả xét nghiệm khuếch đại PCR và kết quả giải trình tự gen L1. DNA sau kiểm tra nồng độ và độ tinh sạch được sử dụng cho phản ứng PCR với cặp mồi GP5+/GP6+, khuếch đại gen có độ dài 140 bp. Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose 2%. Môi và điều kiện phản ứng được tối ưu hóa dựa trên các nghiên cứu trước đó, với nhiệt độ gắn mồi 45°C (vòng 1) và 58°C (vòng 2), đảm bảo độ đặc hiệu và hiệu suất. Để tránh kết quả dương tính giả, các quy trình PCR được thực hiện trong môi trường chuyên biệt, loại bỏ nhiễm chéo, và kiểm soát nghiêm ngặt qua chứng dương và chứng âm.

Kết quả điện di cho thấy 9 mẫu bệnh phẩm có băng sáng đúng kích thước. Trong đó, 6 mẫu tương thích hoàn toàn với HPV type 44 và 3 mẫu không xác định được type. Nguyên nhân có thể là DNA từ mẫu nền lưu trữ lâu năm bị biến đổi, phân mảnh.

Kết quả định type HPV khác biệt với các nghiên cứu trước: Nguyễn Thị Linh Hoa (2022) phát hiện chủ yếu type 16 và 18 [1]. Tương tự, nghiên cứu của Zhiyuan Zhou (2022) nhấn mạnh HPV type 16 và 18 là nguyên nhân chính gây ung thư phổi ở người châu Á. Ngược lại, type 44 thuộc nhóm nguy cơ thấp, hiếm khi được phát hiện [7].

Kết quả này cho thấy hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là cỡ mẫu nhỏ, thời gian và kinh phí hạn chế, chưa thể phát hiện các type HPV thường gặp khác hoặc tỷ lệ đồng nhiễm các type trên cùng một bệnh nhân.

Tỷ lệ nhiễm HPV và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ nhiễm HPV ở bệnh nhân ung thư phổi là 6% (6/100), thấp hơn so với các nghiên cứu khác. Julia Karnosky (2021) báo cáo tỷ lệ nhiễm HPV toàn cầu là 13,5%, tại châu Á là 16,6% [3]. Những khác biệt này chủ yếu do đặc điểm quần thể, vùng lãnh thổ và cỡ mẫu.

Trong số 6 bệnh nhân dương tính với HPV, có 2 bệnh nhân (33,33%) có đột biến EGFR, thuộc dạng xóa đoạn exon 19, một dạng đột biến nhạy cảm với thuốc điều trị đích. Ở nhóm âm tính với HPV, tỷ lệ bệnh nhân có đột biến EGFR là 32,97%. Không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm, trái ngược với kết quả trong nghiên cứu của Ming Li (2016), trong đó đột biến EGFR và tình trạng nhiễm HPV có mối liên hệ chặt chẽ, đặc biệt ở ung thư phổi biểu mô tuyến [4].

Tình trạng nhiễm HPV tập trung chủ yếu ở nam giới và nhóm tuổi từ 50–59 hoặc trên 60

tuổi. Trong số 6 bệnh nhân dương tính với HPV, có 5 bệnh nhân nam và 1 bệnh nhân nữ, đa số các trường hợp thuộc nhóm có tiền sử hút thuốc.

Mối liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV và thời gian sống còn. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nhóm bệnh nhân ung thư phổi dương tính với HPV có thời gian và tỷ lệ sống sót thấp hơn so với nhóm âm tính. Cụ thể, thời gian sống còn dài nhất trong nhóm dương tính là 19,1 tháng, trung bình 13,4 tháng, và trung vị là 15,45 tháng. Điều này khác biệt với nghiên cứu của Ming Li (2016), trong đó nhóm bệnh nhân dương tính với HPV có trung vị thời gian sống không bệnh tiến triển dài hơn (13 tháng) so với nhóm âm tính (9 tháng) [4]. Nghiên cứu của Wang JL (2013) thậm chí còn cho thấy nhóm bệnh nhân dương tính với HPV có thời gian sống còn toàn bộ và tỷ lệ sống sót cao hơn nhóm âm tính [6].

Các nghiên cứu trên đều nhấn mạnh rằng mối quan hệ giữa nhiễm HPV và đột biến gen EGFR đóng vai trò quan trọng trong tiên lượng bệnh. Cụ thể, bệnh nhân có cả nhiễm HPV và đột biến EGFR thường có thời gian và tỷ lệ sống sót cao hơn các nhóm khác, bao gồm nhóm không nhiễm HPV, không đột biến hoặc chỉ có một trong hai yếu tố này. Những kết quả này gợi ý rằng mối liên hệ giữa virus HPV, đột biến gen EGFR và tiên lượng bệnh ung thư phổi cần được nghiên cứu sâu hơn.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đã xác định tình trạng nhiễm virus HPV trên 100 mẫu ung thư phổi không tế bào nhỏ, với 6 trường hợp dương tính, và phân tích mối liên hệ giữa nhiễm HPV và tỷ lệ sống còn của bệnh nhân. Kết quả cho thấy bệnh nhân nhiễm HPV có thời gian sống trung bình và tỷ lệ sống sót thấp hơn so với bệnh nhân không nhiễm HPV, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Hạn chế của nghiên cứu bao gồm số lượng mẫu hạn chế, tỷ lệ bệnh nhân dương tính với HPV thấp, và ảnh hưởng của quá trình xử lý mẫu bệnh phẩm đến chất lượng DNA. Tuy nhiên, nghiên cứu được thực hiện nghiêm túc, tuân thủ khoa học và đạo đức, đóng góp thông tin quan trọng cho các nghiên cứu về mối liên hệ giữa HPV và ung thư phổi trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Linh Hoa và cộng sự.** Khảo sát nhiễm HPV-16/-18 và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phổi. Tạp chí Y học Việt Nam. 2022;519:25-30.
2. **Dang ATH, Tran VU, Tran TT, et al.** Actionable

- Mutation Profiles of Non-Small Cell Lung Cancer patients from Vietnamese population. Scientific Reports. 2020;10:2707.
3. **Karnosky J, Dietmaier W, Knuettel H, et al.** HPV and lung cancer: A systematic review and meta-analysis. Cancer Reports. 2021;4(4):e1350.
 4. **Li M, Deng F, Qian LT, et al.** Association between human papillomavirus and EGFR mutations in advanced lung adenocarcinoma. Oncology Letters. 2016;12(3):1953.
 5. **Osorio JC, Candia-Escobar F, Corvalán AH, Calaf GM, Aguayo F.** High-Risk Human Papillomavirus Infection in Lung Cancer: Mechanisms and Perspectives. Biology. 2022; 11(12):1691.
 6. **Wang JL, Fang CL, Wang M, et al.** Human papillomavirus infections as a marker to predict overall survival in lung adenocarcinoma. Int J Cancer. 2014;134(1):65-71.
 7. **Zhou Z, Wu X, Zhan R, et al.** Exosomal epidermal growth factor receptor is involved in HPV-16 E7-induced epithelial-mesenchymal transition of non-small cell lung cancer cells: A driver of signaling in vivo. Cancer Biol Ther. 2022;23(1):1-13.

ĐẶC ĐIỂM DI CẢN HẠCH QUANH THẦN KINH THANH QUẢN QUẬT NGƯỢC SAU PHẪU THUẬT NỘI SOI NGỰC BỤNG CẮT THỰC QUẢN TƯ THỂ NGHIÊNG 90 ĐỘ, NẠO VẾT HẠCH 3 VÙNG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ THỰC QUẢN TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Nguyễn Hoàng¹, Bùi Anh Hào²

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Mô tả đặc điểm di căn hạch quanh thần kinh thanh quản quặt ngược của các bệnh nhân ung thư thực quản được điều trị bằng cắt thực quản nội soi ngực bụng tư thế nghiêng 90 độ, nạo vét hạch 3 vùng tại khoa Ngoại Tổng hợp, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ T11/2023 đến T11/2024. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 13 bệnh nhân ung thư thực quản được điều trị bằng cắt thực quản nội soi ngực bụng tư thế nghiêng 90 độ, nạo vét hạch 3 vùng tại khoa Ngoại Tổng hợp, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Kết quả và bàn luận:** Tỷ lệ di căn hạch quanh thần kinh thanh quản quặt ngược trong tổng số 13 bệnh nhân là 15.38%. Số hạch di căn trung bình là 0.15 ± 0.38 hạch. Vị trí khối u, mức độ xâm lấn có thể là các yếu tố nguy cơ độc lập với di căn hạch quanh thần kinh thanh quản quặt ngược trong ung thư thực quản ($p > 0.05$). **Kết luận:** Vị trí khối u, mức độ xâm lấn có thể là các yếu tố nguy cơ độc lập với di căn hạch bạch huyết xung quanh dây thần kinh thanh quản tái phát trong ung thư biểu mô thực quản. Cần có thêm các nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn và thiết kế nghiên cứu chặt chẽ hơn để xác nhận những kết quả này và xác định các yếu tố nguy cơ khác. **Từ khóa:** ung thư biểu mô thực quản, di căn hạch bạch huyết, dây thần kinh thanh quản quặt ngược.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF THE LYMPH NODES

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hoàng

Email: drhoangnt29@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.01.2025

Ngày phản biện khoa học: 18.2.2025

Ngày duyệt bài: 27.3.2025

METASTASIS AROUND THE RECURRENT LARYNGEAL NERVE AFTER LAPAROSCOPIC AND THORACOSCOPIC ESOPHAGECTOMY IN A 90-DEGREE INCLINED POSITION, THREE-FIELD LYMPH NODE DISSECTION FOR ESOPHAGEAL CARCINOMA AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

Research objective: Describe the characteristics of lymph node metastasis around the recurrent laryngeal nerve in patient's esophageal carcinoma who underwent laparoscopic and thoracoscopic esophagectomy in a 90-degree inclined position, three-field lymph node dissection at the Department of General Surgery, Hanoi Medical University Hospital from November 2023 to November 2024. **Subjects and research methods:** Retrospective descriptive study on 13 patient's esophageal carcinoma who underwent laparoscopic and thoracoscopic esophagectomy in a 90-degree inclined position, three-field lymph node dissection at the Department of General Surgery, Hanoi Medical University Hospital. **Results and discussion:** The rate of lymph node metastasis around the recurrent laryngeal nerve in 13 patients was 15.38%. The average number of lymphnode metastasis was 0.15 ± 0.38 . Our analysis shows that tumor's position, level of invasion may be the risk factors independent of lymph node metastasis around the recurrent laryngeal nerve in esophageal carcinoma ($p > 0.05$). **Conclusion:** Tumor's position, level of invasion may be the risk factors independent of lymph node metastasis around the recurrent laryngeal nerve in esophageal carcinoma. Further studies with larger patient numbers and more rigorous study designs are needed to confirm these results and to identify other risk factors. **Keywords:** esophageal carcinoma, lymph node metastasis, recurrent laryngeal nerve.